

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項第一款或第二款規定之事實，其實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

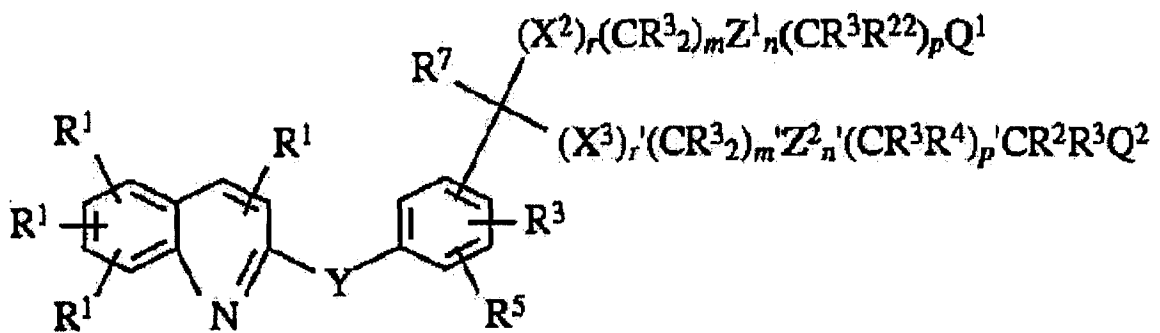
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

七、(一)、本案指定代表圖為：第\_\_\_\_圖

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94100182

※申請日期：94.1.4

※IPC分類：A61K 31/4353, 9/08

一、發明名稱：(中文/英文)

白三烯素拮抗劑口服用液體組成物

AN ORAL LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF LEUKOTRIENE  
ANTAGONISTS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

晟德大藥廠股份有限公司

CENTER LABORATORIES, INC.

代表人：(中文/英文) 林榮錦/LIN, LONJIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

台北市松山區民權東路三段 189 號 8 樓

8F, NO. 189, SEC. 3, MIN CHUAN E. RD., TAIPEI CITY

國籍：(中文/英文) 中華民國 R. O. C.

三、發明人：(共 1 人)

姓名：(中文/英文)

張琴音/ CHANG, CHINYIN

國籍：(中文/英文)

中華民國 R. O. C.

## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是有關一種抗過敏口服用液體組成物，特別是一種白三烯素拮抗劑和抑制劑之口服用液體組成物。

### 【先前技術】

近年來患有過敏性疾病患者顯著增加，如花粉症、過敏性鼻炎、蕁麻疹及氣喘等，過敏性疾病的種類、症狀、輕重程度不一，其範圍相當廣泛。以氣喘為例，目前全球約有一億五千萬五百萬的氣喘患者，每年因氣喘而死亡的人數約 20 萬人，而且全球的氣喘患者正以每十年 20~50 % 的成長率增加，這類慢性疾病所花的醫療費用支出是相當的龐大，每年美國約支出 60 億美元的氣喘醫療費，德國為 30 億美元，英國為 16 億美元，而在本國約為 20 億新台幣，其中每年氣喘一藥品市場為 55 億美元。因此，氣喘對人類健康的危害遠大於愛滋病或癌症。

白三烯素 (Leukotriene) 是一種由人體製造的化學物質，在發炎反應中扮演重要的角色；也是氣喘發作時，呼吸道受到刺激所釋放的重要發炎反應物質之一。白三烯素會藉由白三烯素接受器與呼吸道細胞結合，因而導致呼吸道狹窄、水腫及黏液分泌增加，引發氣喘症狀。

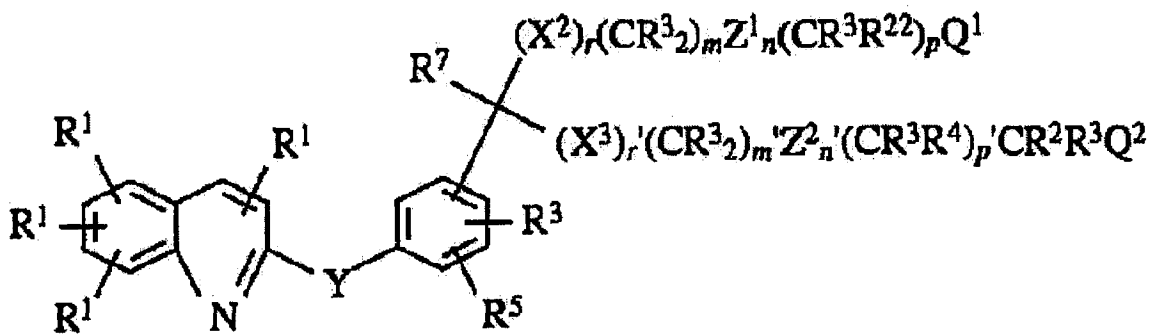
氣喘病的藥物，主要可分為二大類：抗發炎藥物與支氣管舒張劑。抗發炎藥物除了可改變或中止氣喘病的氣道發炎反應，及降低氣管的高度敏感外，尚可用於預防或防

止支氣管發炎反應的發生。而支氣管舒張劑的使用，則主要在於放鬆伴隨氣道發炎反應所產生的收縮中的氣管平滑肌，對於改善氣道的發炎反應及敏感度則毫無作用。

以上二種藥物分類的主要原因，在於氣喘並不是只有氣管收縮，更重要的它是一種呼吸道的慢性發炎反應。所以支氣管舒張劑通常用於症狀期間，做為減輕症狀的藥物；而真正要解決支氣管的基本病因，也就是因為接觸過敏原或非過敏刺激之後引起的種種變化，則要靠抗發炎性藥物，才能夠有效的控制。

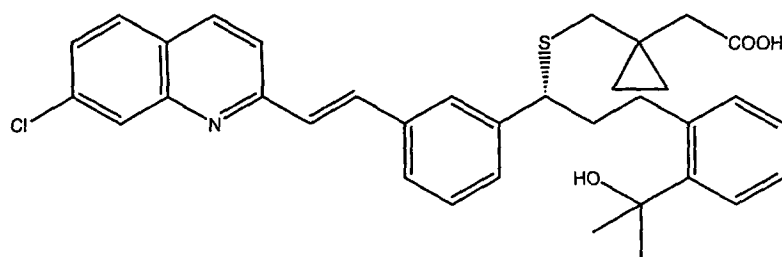
而平常所謂的保養性藥物，乃是指這些抗發炎性藥物。目前使用的抗發炎藥物，主要有類固醇等，但最熱門的還是新發現的熱門藥物—白三烯素接受器拮抗劑 (Leukotriene Receptor Antagonists)。

美國專利 USP5,565,473 揭露了一種如化學式 I 的白三烯素接受器拮抗劑。化學式 I 中各個取代基及相關代表符號所表示之結構可直接參見 USP5,565,473 內文，USP5,565,473 中所揭露的所有相關化合物，均可被引用在本發明之中。



## I

美商默沙東藥廠 (Merck Sharp & Dohme) 以此專利為基礎向美國食品及藥物管理局申請了一種白三烯素接受器拮抗劑，如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的錠劑。這一錠劑在持續兩週的投藥後可以有效控



## II

制氣喘而使其不再發作。但是，錠劑的使用對於氣喘病童，尤其是 6 歲以下的小兒氣喘病童或是高齡的氣喘病患非常的不方便，由於幼童不會吞嚥藥錠，高齡的氣喘病患對藥錠的吞嚥也有困難，所以必須以磨粉的方式給藥。磨粉常有污染的問題發生，且用量並不精準，因此，液劑的發展對於氣喘病患，特別是氣喘病童及高齡的氣喘病患在藥物上的使用會更加的便利。

## 【發明內容】

由於如化學式 I 的白三烯素接受器拮抗劑對水的溶解度均不佳，特別是如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類，如比較例一的結果所示，對水

的溶解度不佳。一般而言，對於低水溶性的化合物會以添加有機溶劑或乳化劑的方式來增加化合物的水溶性，但是在研究中發現蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類在乙醇或丙二醇 (Propylene Glycol) 水溶液中雖能溶解但是卻相當的不穩定，藉由酸鹼值的調整雖然可以增加水中溶解度，在形成水溶液後 30 天內，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類卻無法由液相層析儀中檢測出來。

有鑒於此，本發明之目的就是在提供一種如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的口服液劑配方以方便氣喘病患者。

本發明之目的就是在提供一種如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的口服液劑配方，具有相當的安定性，以達成作為白三烯素接受器拮抗劑的療效。

根據上述目的，本發明所提供一種如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的口服液劑配方，此一口服液劑包括蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類、藥學上可接受之醇類、緩衝劑水溶液及可選擇性添加的添加劑，其中口服液劑的酸鹼值位於 7~11 之間，較佳的酸鹼值係位於 8~10 之間，更佳的酸鹼值係位於 8.5~9.5 之間。口服液劑中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的含量約介於 0.01~20% w/v 之間。藥學上可接受之醇類可以為乙醇或丙二醇，藥學上可接受之醇類的含量約佔口服液劑的 1~40% (體積比)。緩衝劑水溶液包括藥學上可形成酸鹼值位於 7~11 緩衝水溶液的緩衝劑，較佳可以為磷

酸與氫氧化物、磷酸鹽與氫氧化物、硼酸/氯化鉀與氫氧化物、四硼酸鹽 (Tetraborate) 和無機酸、四硼酸鹽 (Tetraborate) 和氫氧化物以及碳酸鹽和碳酸氫鹽等等。緩衝劑的含量約介於 0.1~20% w/v 之間。

至於添加劑可以選擇性包括乳化劑、甜料劑、防腐劑、濕潤劑、可食用色素及可食用香料。其中，乳化劑可以為在藥學上可添加的乳化劑，例如各種天然乳化劑、陰離子型合成乳化劑，例如，十二烷基硫酸鈉、十八烷基硫酸鈉等、非離子型合成乳化劑，例如，去水山梨醇酯類、聚氧乙烯去水山梨醇類等等。其中，聚氧乙烯去水山梨醇類可以為例如吐溫 80(Tween 80)，而乳化劑的用量約為 0.05~5.0% w/v 之間，乳化劑可用來增加口服液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的溶離度。在藥學上可接受的甜料劑、防腐劑、濕潤劑、可食用色素以及可食用香料均可使用於本發明所揭露的口服液劑配方，例如，甜料劑可選用蔗糖或代糖，代糖可以使用糖精 (Saccharin)、糖精鈉鹽 (Saccharin Sodium)、阿斯巴甜 (Aspartame)、山梨醇(Sorbitol)、甘露醇(Mannitol)、木糖醇(Xylitol)和醋磺內酯鉀 (Acesulfame potassium) 等等，添加的量約為 0.02 ~ 10 % w/v，防腐劑可選用例如尼泊金甲酯 (Methylparaben) 或苯甲酸及其鹽等等，添加的量小於 0.5% w/v，較佳係小於 0.2% w/v；濕潤劑可使用例如甘油 (Glycerine)，可食用色素可選用例如食用黃色 4 號 (Tartrazine)、食用黃色 5 號 (Sunset Yellow FCF)、食用

紅色六號 (Cochineal Red A, New Coccin)，可食用香料可選用例如檸檬香精或優酪香精等等。

另根據上述說明可知，本發明所揭露利用水溶液酸鹼度的調整，並輔以適當的緩衝劑，當可將化合物 I 有效的溶解於水溶液中以形成口服液劑，並能有效的維持化合物 I 在水溶液中之安定性。

### 【實施方式】

本發明揭露的是一種如化學式 II，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類的口服液劑配方，為了更清楚彰顯本發明技術內容所能達成的功效，特列舉數個實施例及比較例於後。

比較例和實施例所揭露之口服液劑的製造方法係將添加劑 (或緩衝劑) 溶解於水中，並以酸或鹼將水溶液的酸鹼值調整到所需的範圍，例如  $pH$  7~11；將適量的蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類溶解於乙醇或丙二醇中，接著將有機相和水相均勻混合後，再以酸或鹼將水溶液的酸鹼值調整到所需的範圍，例如  $pH$  7~11，或較佳的酸鹼值  $pH$  8~10 之間，或更佳的酸鹼值係位於  $pH$  8.5~9.5 之間。最後，可選擇性的添加香料。

在本發明中用來測定蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度的方法係採用 HPLC 法。使用的流動相為 0.05M 醋酸銨水溶液與甲醇的混合溶液，兩者的比為 3:17。所使用的流速為每分鐘 1.5 毫升 (ml)，每次注射體積 20 微

升 ( $\mu\text{l}$ )，並以波長 254 nm 的紫外光進行偵測。而標準及樣品的前處理係將之以甲醇與水 3:7 的稀釋液將之稀釋上機。

### 比較例 1

以形成蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽濃度為 0.2 % w/v 的水溶液為目標進行配置，將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於熱丙二醇中，但當水加入後產生白色沉澱。由比較例 1 的結果可看出，蒙特盧凱斯特鈉鹽對水的溶解度不好。

### 比較例 2

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於乙醇中，將糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、甘油、食用色素及香料溶於水中，以 1N 的氫氧化鈉 ( $_{\text{aq}}$ ) 調整水溶液的酸鹼值至  $\text{pH}$  9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值調整到  $\text{pH}$  9~10，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.2% w/v，完全溶解。在 40°C 下儲存 25 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度無法由液相層析儀中檢測出來。

### 比較例 3

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中，將蔗糖、苯甲酸鈉、甘油、食用色素及香料溶於水中，

以 1N 的氫氧化鈉水溶液調整水溶液的酸鹼值至  $pH$  9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值調整到  $pH$  9~10，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.2% w/v，完全溶解。在 40°C 下儲存 25 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度無法由液相層析儀中檢測出來。由比較例 2 及 3 的結果可看出，鹼性條件雖有助於蒙特盧凱斯特鈉鹽對水的溶解度，但是蒙特盧凱斯特鈉鹽在鹼性水溶液中的安定性顯然不佳。

#### 比較例 4

同比較例 2，但加入纖維素改成懸浮液，加入的纖維素為羥基丙基甲基纖維素 (Hydroxypropyl methylcellulose)，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽均勻混合其中，在 40°C 下儲存 6 天後，懸浮液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度降為 66%。

由上述三個比較例中可知，將水溶液改成鹼性環境確實可以將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於溶液中，但是蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽在水溶液中明顯無法表現出穩定的結果。即使是使用懸浮液的方式，仍無法穩定的讓蒙特盧凱斯特鈉鹽存在於水溶液之中。

#### 實施例 1

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇

中，將磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、食用色素及香料溶於水中，以 1N 氫氧化鈉水溶液調整水溶液的酸鹼值至  $pH\ 9\sim 10$ 。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 氫氧化鈉水溶液調整到  $pH\ 9\sim 10$ ，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.2% w/v，完全溶解。分別在 40°C 下及 60°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 150 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；在 60°C 下儲存 120 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含磷酸根成分的濃度約為 0.5~7% w/v。在本實施例中含磷酸根成分的濃度約為 1~2% w/v。

## 實施例 2

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中，將磷酸氫二鉀、磷酸二氫鉀、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、吐溫 80、食用色素及香料溶於水中，以 1N 氫氧化鈉水溶液調整水溶液的酸鹼值至  $pH\ 9\sim 10$ 。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 氫氧化鈉水溶液調整到  $pH\ 9\sim 10$ ，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.2% w/v，完全溶解。分別在 40°C 下及 60°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 150 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；在 60°C 下儲存 120 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含磷酸根成分的濃度約為 0.5~7% w/v。

在本實施例中含磷酸根成分的濃度約為 1~2% w/v，土溫乳化劑 80 的含量為 0.075% w/v。

### 實施例 3

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中，將硼酸、氯化鉀、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、食用色素及香料溶於水中，以 1N 氫氧化鈉溶液調整水溶液的酸鹼值至 pH 9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 氫氧化鈉水溶液調整到 pH 9~10，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.1% w/v，完全溶解。分別在 40°C 下及 60°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；在 60°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含硼酸根成分的濃度約為 0.1~3% w/v。在本實施例中含硼酸根成分的濃度約為 0.31% w/v。而本實施例中氯化鉀的用量為 0.37% w/v。

### 實施例 4

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中。將磷酸氫二鉀、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、食用色素及香料溶於水中，以 1N 氫氧化鈉水溶液調整水溶液的酸鹼值至 pH 9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 氫氧化鈉水溶液調整到 pH 9~10，蒙特盧凱斯特

(Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.1% w/v，完全溶解。在 40°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 210 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含磷酸根成分的濃度約為 0.1~3% w/v。  
在本實施例中磷酸氫二鉀的濃度約為 1.5% w/v。

#### 實施例 5

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中。將磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、食用色素及香料溶於水中，以 1N 氫氧化鈉水溶液調整水溶液的酸鹼值至 pH 9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 氫氧化鈉水溶液調整到 pH 9~10，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.1% w/v，完全溶解。分別在 40°C 下及 60°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；在 60°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含磷酸根成分的濃度約為 0.1~3% w/v。  
在本實施例中磷酸根成分的濃度約為 1.05% w/v。

#### 實施例 6

將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於丙二醇中，將四硼酸鈉、糖精鈉鹽、苯甲酸鈉、甘油、食用色素

及香料溶於水中，以 1N 鹽酸水溶液調整水溶液的酸鹼值至  $pH$  9~10。混合水相和有機相後再將溶液的酸鹼值以 1N 鹽酸水溶液調整到  $pH$  9~10，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度為 0.1% w/v，完全溶解。分別在 40°C 下及 60°C 下進行安定性測試。在 40°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度不變；在 60°C 下儲存 45 天後，溶液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的濃度也不變。

在水溶液中含四硼酸根成分的濃度約為 0.1~3% w/v。在本實施例中四硼酸鈉的濃度約為 0.38% w/v。

#### 實施例 7

將實施例 1 及實施例 2 所提供的口服液在不同酸鹼值下，例如  $pH$  1.6、4.8 及 7.6，進行溶離試驗 (Dissolution Test)，結果發現在經過 120 分鐘至 180 分鐘後，實施例 1 所提供的口服液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的溶離曲線均約介於 35~40% 之間而實施例 2 所提供的口服液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的溶離曲線則在約介於 70~90% 之間。

由以上的實施例和比較例所顯示的結果可知，將水溶液改成鹼性環境確實可以將蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽溶解於溶液中，但是蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽在鹼性水溶液中明顯無法表現出穩定的結果。但是，當相同酸鹼值但具酸鹼緩衝性的水溶液，卻能確保蒙特盧凱

斯特 (Montelukast) 鈉鹽能穩定的存在鹼性水溶液中。而乳化劑確實可增加口服液中蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 及其鹽類在不同酸鹼值環境中的溶離度。

利用本發明所揭露的  $pH$  7~11 緩衝水溶液配合醇類有效的形成具有 0.01 ~ 2 % w/v 的蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽的水溶液，蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽在水溶液中相當的安定，再加上適當的香料和甜料劑，可以製成香甜可口的口服液劑，非常適合不善吞食錠劑的兒童和老人服用，而且利用口服液劑可以相當精確的控制蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 鈉鹽送入人體的量，也避免了錠劑磨粉所造成污染或定量不精準的問題，也能比錠劑更易溶離以致增加人體吸收。

雖然本發明已以較佳實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作各種之更動與潤飾，因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

## 五、中文發明摘要

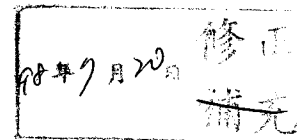
### 白三烯素拮抗劑口服用液體組成物

一種白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，可作為抗過敏、抗發炎、抗氣喘及細胞保護劑，至少包括一緩衝溶液以及溶解於該緩衝溶液之中之蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 或其藥學上可接受之鹽類。緩衝溶液酸鹼值約介於  $pH$  7-11 之間，緩衝溶液至少包括水、藥學上可接受的醇類、緩衝劑以及藥學上可接受之添加劑。

## 六、英文發明摘要

### AN ORAL LIQUID PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF LEUKOTRIENE ANTAGONISTS

An oral liquid pharmaceutical composition of leukotriene antagonists is provided and is used as an anti-asthmatic, anti-allergic, anti-inflammatory, and cytoprotective agents. The composition at least comprises a buffer solution and the Montelukast or its pharmaceutical acceptable salt. The pH value of the buffer solution is between about 7 and 11. The buffer solution at least comprises water, pharmaceutical acceptable alcohol, buffer agents, and pharmaceutical acceptable additives.



## 十、申請專利範圍

1. 一種白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，至少包括：

一緩衝溶液，該緩衝溶液酸鹼值大於 8 且小於等於 11，該緩衝溶液至少包括：

水；

藥學上可接受的醇類，其中該藥學上可接受的醇類可以為乙醇或丙二醇；

緩衝劑，其中該緩衝劑可以為磷酸/氫氧化物、磷酸氫二鉀和磷酸二氫鉀/氫氧化物、硼酸/氯化鉀/氫氧化物、四硼酸鹽 (Tetraborate) /無機酸、四硼酸鹽 (Tetraborate) /氫氧化物或碳酸鹽/碳酸氫鹽；以及

藥學上可接受之添加劑，其中該藥學上可接受之添加劑包含乳化劑、甜料劑、防腐劑、濕潤劑、可食用色素或可食用香料，其中該乳化劑可以為天然乳化劑、陰離子型合成乳化劑或非離子型合成乳化劑；以及

蒙特盧凱斯特 (Montelukast) 或其藥學上可接受之鹽類溶解於該緩衝溶液之中。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該酸鹼值較佳係約為  $pH$  8-10。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該酸鹼值較佳係大於 8 小於等於 10。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該緩衝劑的含量約為 0.1~20% w/v。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該緩衝劑較佳係為磷酸/氫氧化物或磷酸氫二鉀和磷酸二氫鉀/氫氧化物。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中含有磷酸根成分的濃度約為 0.5~7% w/v。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中含有磷酸根成分的濃度約為 1~2% w/v。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中含硼酸根成分的濃度約為 0.1~3% w/v。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該甜料劑可以為蔗糖或代糖。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該甜料劑的添加量約為 0.02~10% w/v。

11. 如申請專利範圍第 9 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該代糖可以使用糖精 (Saccharin)、糖精鈉鹽 (Saccharin Sodium)、阿斯巴甜 (Aspartame)、山梨醇 (Sorbitol)、甘露醇 (Mannitol)、木糖醇 (Xylitol) 和醋磺內酯鉀 (Acesulfame potassium)。

12. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該防腐劑可以為尼泊甲金酯 (Methylparaben) 或是苯甲酸及其鹽。

13. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該防腐劑的添加量小於 0.5% w/v。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該防腐劑的添加量小於 0.2% w/v。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該濕潤劑可為甘油（Glycerine）。

16. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該可食用色素可選用例如食用黃色 4 號（Tartrazine）、食用黃色 5 號（Sunset Yellow FCF）或是食用紅色六號（Cochineal Red A, New Coccin）。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該可食用香料可選用檸檬香精或優酪香精。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該陰離子型合成乳化劑可以為十二烷基硫酸鈉、十八烷基硫酸鈉。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之白三烯素拮抗劑口服用液體組成物，其中該非離子型合成乳化劑可以為去水山梨醇酯類、聚氧乙烯去水山梨醇。